

(54) DRUG CARRIER

(11) 2-203 (A) (43) 5.1.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-249526 (22) 3.10.1988 (33) JP (31) 87p.272770 (32) 28.10.1987
 (71) NIPPON SHINYAKU CO LTD (72) MAKOTO SUGIYAMA(2)
 (51) Int. Cl.³. A61K9/107

PURPOSE: To provide a drug carrier consisting of ultrafine particles of lipid, inert to the pharmacological action of drug, enabling selective transfer of the drug to the effective focus tissue, capable of maintaining the drug concentration in blood and effective in reducing the necessary dose of the drug.

CONSTITUTION: The drug carrier has a form of ultrafine particles of fat emulsion having an average particle diameter of <200nm and containing a drug. Especially, the drug carrier is a fat emulsion composed of a nucleus substance and a surface layer wherein said nucleus-constituting substance is a simple lipid (preferably neutral lipid, sterol ester or their mixture), induced lipid, the drug itself or their mixture (content: 30-85%) and the substance constituting the surface layer is a conjugated lipid (preferably phospholipid, glycolipid or their mixture), induced lipid, the drug itself or their mixture (content: 15-70%).

(54) PERFUME-CONTAINING COATING AGENT FOR SOFT CAPSULE

(11) 2-205 (A) (43) 5.1.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-280978 (22) 7.11.1988 (33) JP (31) 87p.282831 (32) 9.11.1987
 (71) TAISHO PHARMACEUT CO LTD (72) MASARU HINENO(3)
 (51) Int. Cl.³. A61K9/48, A61K47/36

PURPOSE: To obtain the subject preparation exhibiting high retention of perfume after the lapse of time and capable of keeping stable feeling to the palate the adding a polyhydric alcohol to a pullulan solution containing an oily perfume and a surfactant such as a sugar ester having high HLB.

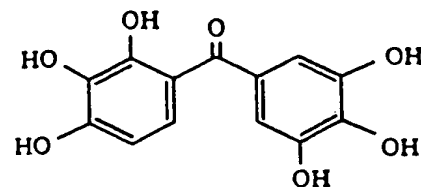
CONSTITUTION: An emulsion of a perfume is prepared by vacuum emulsification of 1pt.wt. of a perfume (e.g. menthol, peppermint oil or cinnamon oil) and 0.1-10 pts.wt. of a surfactant (e.g. sugar ester having an HLB of 15-16). The emulsion is added with a proper amount of water, mixed with pullulan (at a concentration of 8-12wt.% in the whole liquid) and then mixed with 5-30wt.% of a polyhydric alcohol (e.g. glycerol or sorbitol) to obtain the subject coating agent. When the water-content in the soft capsule is 8.0-8.5wt.% after drying, the perfume retainability in the soft capsule coating film is high and the capsule is resistant to coagulation, softening and cracking.

(54) NOVEL DRUG PREPARATION CONTAINING EXIFONE AND WATER-SOLUBLE POLYMERIC COMPOUND

(11) 2-206 (A) (43) 5.1.1990 (19) JP
 (21) Appl. No. 63-273882 (22) 28.10.1988 (33) JP (31) 87p.284493 (32) 11.11.1987
 (71) FUJISAWA PHARMACEUT CO LTD (72) YOSHIO UEDA(4)
 (51) Int. Cl.³. A61K31/12, A61K47/38

PURPOSE: To provide a cerebral metabolism improver containing exifone, a water-soluble polymeric compound such as cellulose derivative and, as necessary, conventional additives and giving a solid dispersion, mixed powder, etc., having improved absorbability in oral administration.

CONSTITUTION: The objective cerebral metabolism improver effective as a remedy for senile dementia, cerebrovascular dementia, etc., contains exifone of formula and a water-soluble polymeric compound at a weight ratio of 1:(0.01-7) and, as necessary, conventional additives such as disintegrant, lubricant, excipient or colorant. The water-soluble polymeric compound is e.g. cellulose derivative (e.g. hydroxypropyl methylcellulose), water-soluble synthetic polymer compound (e.g. polyvinyl pyrrolidone), etc., and the hardly water-soluble nature of exifone can be improved by the addition of the polymeric compound. Exifone is dissolved in an organic solvent, the water-soluble polymeric compound is added to and dissolved or dispersed in the solution and the solvent is distilled off to obtain a solid dispersion.



⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報(A) 平2-206

⑫ Int.Cl.⁸

A 61 K 31/12
47/38

識別記号

AAM E

庁内整理番号

7330-4C
7417-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)1月5日

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全9頁)

⑮ 発明の名称 エキシホンと水溶性高分子化合物とを含有することを特徴とする新規製剤

⑯ 特 願 昭63-273882

⑰ 出 願 昭63(1988)10月28日

優先権主張 ⑱ 昭62(1987)11月11日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭62-284493

㉑ 発 明 者	上 田 芳 雄	兵庫県神戸市東灘区御影中町1-3-5-204
㉒ 発 明 者	下 条 文 男	兵庫県川西市大和東2-2-13
㉓ 発 明 者	安 村 満	兵庫県西宮市松園町5-37
㉔ 発 明 者	豊 島 健 三	奈良県生駒市谷田町1327
㉕ 発 明 者	中 橋 伸 光	大阪府門真市浜町12-3
㉖ 出 願 人	藤沢薬品工業株式会社	大阪府大阪市東区道修町4丁目3番地
㉗ 代 理 人	弁理士 青 木 高	

明 細 書

1. 発明の名称

エキシホンと水溶性高分子化合物とを含有することを特徴とする新規製剤

2. 特許請求の範囲

- 1) エキシホンと水溶性高分子化合物とを含有することを特徴とする製剤。
- 2) エキシホンと水溶性高分子化合物、ならびに、必要により慣用の添加剤とからなる固分散体を含有する特許請求の範囲第1項記載の製剤。
- 3) エキシホンと水溶性高分子化合物、ならびに、必要により慣用の添加剤とからなる混合懸濁液を含有する特許請求の範囲第1項記載の製剤。
- 4) 水溶性高分子化合物がセルロース誘導体である特許請求の範囲第2項もしくは第3項記載の製剤。
- 5) エキシホンと水溶性高分子化合物との配合比がその重量比において約1:0.01~1:7で

ある特許請求の範囲第4項記載の製剤。

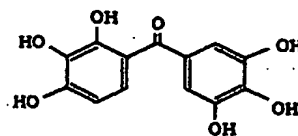
3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は、脳代謝改善剤として有用なエキシホン(Exifone)の経口投与時における難吸収性を改善した、エキシホンと水溶性高分子化合物とを含有する新規製剤に関するものであり、医療の分野において有用である。

「従来の技術ならびに発明が解決しようとする問題点」

エキシホンは、以下に示される構造を有する化合物であり、脳代謝改善剤として有用で、例えば、老年性痴呆、脳血管性痴呆等の治療に有効である。



[2, 3, 4, 5', 4', 5' -ヘキサヒドロ

キシベンゾフェノン]

しかしながら、エキシホンに水に難溶性(飽和溶解度:約70~80mg/ℓ)のために通常の製剤として経口投与した場合の血中への吸収性が悪く、そのためバイオアベイラビリティ(bioavailability)が低いという欠点を有している。従って、この欠点を克服した新規な製剤が待ち望まれていた。

本発明の発明者らは、エキシホンに水溶性高分子化合物を配合することにより上記の欠点を克服できることを見出し、鋭意研究の結果、本発明を完成した。

本発明は、エキシホンの有する上記欠点を改善した最初のものである。

「問題点を解決するための手段」

本発明の新規製剤は、エキシホンと水溶性高分子化合物とを含有することを特徴とするものである。エキシホンと水溶性高分子化合物が共に存在することによってエキシホンの有する水に難溶であるという欠点が改善され、経口投与においても

げられる。

また、好適な崩壊剤としては、例えば、デンプン類(例えば、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム等)、セルロース誘導体(例えば、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等)、等が挙げられ、好適な滑沢剤としては、例えば、タルク、ロウ類(例えば、サラシミツロウ、硬化油等)、ステアリン酸類(例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等)等が、好適な賦形剤としては、例えば、糖類(例えば、乳糖、白糖等)、デンプン類(例えば、トウモロコシデンプン等)、セルロース誘導体(例えば、結晶セルロース等)、無機カルシウム塩類(例えば、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム等)等が、および好適な着色剤としては、例えばタール色素等がそれぞれ挙げられるが、これらに限定されるものではなく、

高いバイオアベイラビリティが得られるのである。

本発明の製剤は、必要により、さらに崩壊剤、滑沢剤、賦形剤、着色剤等の製剤化の過程において通常用いられる慣用の添加剤を含有することができる。また、剤形は特に限定されず、経口投与に当っては、所望に応じて、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、錠剤、フィルムコート錠剤等として使用することができる。

この製剤において使用される好適な水溶性高分子化合物としては、当分野において通常使用されるものを挙げることができるが、例えば、セルロース誘導体(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等)、合成水溶性高分子化合物(例えば、ポリビニルピロリドン等)、等が挙げられる。これらの中で、より好ましいものとしては、セルロース誘導体が挙げられ、最も好ましいものとしては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙

当分野において通常使用されるものを用いることができる。

本発明のエキシホンと水溶性高分子化合物とを含有する製剤は、エキシホンに前述の水溶性高分子化合物、ならびに、必要により前述の慣用の添加剤を配合した後、所望の剤形へと導くことにより製造することができる。

エキシホンに水溶性高分子化合物等を配合して、本発明の製剤を製造する方法としては、固体制剤へと導くことによる製造法および混合による製造法とを挙げることができるが、以下に各方法を詳述する。

固体制剤へと導くことによる製造法

本発明の製剤は、エキシホンと固体制剤へと導くことにより製造することができる。

エキシホンと水溶性高分子化合物、ならびに、必要により慣用の添加剤と配合して固体制剤へと導くには、当分野で通常用いられる方法が使用される。

例えば、エキシホンと適当な有機溶媒（例えば、エタノール）に溶解した後、水性高分子化合物をこの溶液に添加し、溶解させるか、あるいは均一に分散させた後、常法により溶媒を留去し、乾燥することにより製造することができる。水性高分子化合物を添加した際、水性高分子化合物が溶解しない場合には、他の有機溶媒（例えば、塩化メチレン）を加えて溶解させてもよい。その選択は、使用する水性高分子化合物の種類により適宜行えばよい。

前述の慣用の添加剤を配合するには、水性高分子化合物を分散させる際に同時に配合してもよいし、あるいは、エキシホンと水性高分子化合物とからなる固体分散体を製した後で、それに配合してもよい。

このようにして得られたエキシホンと水性高分子化合物とを含有する固体分散体は、粉砕、し通、融合、造粒、打錠、コーティング等、当分野において通常用いられる工程により、種々の剤形へと導くことができる。これらの各工程は常法に

け好ましい。好適な融合溶媒としては、例えば、水、エタノール、それらの混合溶液を挙げることができる。

以上述べたような方法により、本発明のエキシホンと水性高分子化合物とを含有する製剤は製造することができる。その製造に当っては、使用される水性高分子化合物や添加剤の種類ならびに使用量は、例えば、目的とする剤形や、そこにおけるエキシホンの含有量、あるいは目的とするエキシホンの溶出パターン等に応じて適宜選択することができる。

使用される水性高分子化合物が、例えばセルロース誘導体である場合には、エキシホンと水性高分子化合物との配合比は、その重量比において、1:0.01~1:7程度が好ましく、より好ましくは1:0.05~1:5である。

他の水性高分子化合物を使用する場合でも、その溶出パターン等を調べることにより、当業者であれば容易に好適な配合比を求めることができる。

より行うことができる。

混合による製造法

本発明の製剤は、エキシホンと水性高分子化合物、ならびに、必要により慣用の添加剤と混合することにより製造することができる。

この方法において用いられる混合法としては、当分野において通常用いられる方法が挙げられる。また、粒子形をさらに小さくする目的で混合物を粉砕してもよい。粉砕は常法により行うことができる。

このようにして製造されたエキシホンと水性高分子化合物等との混合処理剤は、所望により上記の固体分散体へと導くことによる製造法において述べられた方法により種々の剤形へと導くことができる。

この混合による製造法は、その簡便さの点において、工業的生産にも適したものとと言える。

また、この方法により本発明の製剤を製造するに当っては、混合処理剤を適当な融合溶媒を用いて融合した後、所望の剤形へと導くことが、とりわ

「実施例」

以下、実施例により本発明を詳細に説明する。

[1] 固体分散体へと導くことによる製造法

実施例 1

エキシホン(10g)をエタノール(150ml)に溶解させる。この溶液中にIC-5R(5g)(商標：信越化学社製、一般名：ヒドロキシプロピルメチルセルロース)を添加し、攪拌下に分散させる。さらに、塩化メチレン(50ml)を加えてIC-5Rを完全に溶解させた後、溶媒を留去する。

残渣を室温にて一夜真空乾燥した後、粉砕、造粒(20mesh)して、固体分散体を得る。

実施例 2

エキシホン(10g)とIC-5R(2g)とより、実施例1と同様にして固体分散体を得る。

実施例 3

エキシホン(10g)とIC-5R(10g)とより、実施例1と同様にして固体分散体を得る。

実施例 4

エキシホン(10g)とIC-5R(30g)とより、

実施例1と同様にして固体分散体を得る。

実施例5

エキシホン(10g)とIC-5R(50g)とより、実施例1と同様にして固体分散体を得る。

実施例6

エキシホン(10g)をエタノール(150ml)に溶解し、この溶液にIC-5R(5g)を添加して分散させた後、塩化メチレン(50ml)を加えてIC-5Rを完全に溶解させる。得られた溶液にエキスポロタブ(2.5g)(商標：木村産業社製、一般名：カルボキシメチルスターナトリウム)を添加して分散させる。溶媒を留去した後、残渣を室温下で一晩真空乾燥し、粉碎、整粒(20mesh)して、固体分散体を得る。

[I]混合による製造法

実施例7

エキシホン(10g)を、IC-5R(5g)およびエキスポロタブ(2.5g)とをポリ袋に入れてよく振ることにより混合して、エキシホンのIC-5R混合処理末を得る。

ヒドロキシプロピルセルロース)とより、1カプセル当たり以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	200mg
HPC-L	10mg
	210mg

実施例11

エキシホン(10g)をIC-5R(1.5g)とビーカー内で混合した後、20%エタノール水溶液(5ml)を用いて練合・造粒する。真空乾燥後、乳鉢で粉碎し、エキスポロタブ(0.35g)を加えてポリ袋中でよく振ることにより混合してIC-5R処理末を得る。この混合処理末を0号カプセルに充填して、1カプセル当たり以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	30mg
エキスポロタブ	7mg
	237mg

実施例8

エキシホン(10g)をIC-5R(5g)とポリ袋に入れてよく振ることにより混合した後、コーヒーマルを用いて5分間粉碎する。これにエキスポロタブ(2.5g)を加えてポリ袋に入れてよく振ることによりよく混合して、エキシホンのIC-5R混合処理末を得る。

実施例9

エキシホン(10g)をIC-5R(0.5g)とビーカー内で混合した後、20%エタノール水溶液(4ml)を用いて練合・造粒する。真空乾燥後、乳鉢で適当な大きさに粉碎した後、0号カプセルに充填してカプセル剤を得る。

1カプセル当たりの組成は以下の通りである。

エキシホン	200mg
IC-5R	10mg
	210mg

実施例10

実施例9と同様にして、エキシホン(10g)とHPC-L(0.5g)(商標：日本曹達社製、一般名：

実施例12

実施例11と同様にして得たエキシホンのIC-5R混合処理末に、ステアリン酸マグネシウム(0.15g)を加えて、単発打錠機を用いて測り込みによって打錠し、一錠当たり以下の組成を有する錠剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	30mg
エキスポロタブ	7mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	240mg

実施例13

実施例9と同様にして、エキシホン(10g)とIC-5R(2.5g)とより、1カプセル当たり以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	50mg
	250mg

実施例14

実施例11と同様にして、エキシホン(10g)、IC-5R(2.5g)およびエキスポロタブ(2.5g)

より、1カプセル当り以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	50mg
エキスプロクブ	50mg
	300mg

実施例15

実施例11と同様にして、エキシホン(10g)、IC-5R(5g)およびエキスプロクブ(2.5g)より、1カプセル当り以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	100mg
エキスプロクブ	50mg
	350mg

実施例16

実施例11と同様にして、エキシホン(10g)、IC-5R(10g)およびエキスプロクブ(5g)より、1カプセル当り以下の組成を有するカプセル剤を得る。

実施例19

エキシホン(200g)とIC-5R(100g)とをポリ袋に入れてよく振ることにより混合した後、20%エタノール水溶液(80ml)を緩合溶媒として用いて品川式造粒機を使用して緩合・造粒した。得られた粒を40℃にて真空乾燥した後、スピードミルを使用して粉砕した(20mesh)。得られた粉末をエキスプロクブ(27g)とポリ袋中にて混合した後、0号カプセルに充填して1カプセル当り以下に組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	100mg
エキスプロクブ	27mg
	327mg

実施例20

(1)実施例19で得たカプセル充填前のIC-5R処理末に、さらにエキスプロクブ、アビセル(商標：旭化成工業製、一般名：結晶セルロース)およびステアリン酸マグネシウムを加えた後、常法により打錠し、1錠当り以下の組成を有する錠

エキシホン	100mg
IC-5R	100mg
エキスプロクブ	50mg
	250mg

実施例17

実施例11と同様にして、エキシホン(10g)、IC-5R(30g)およびエキスプロクブ(20g)より、1カプセル当り以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	50mg
IC-5R	150mg
エキスプロクブ	100mg
	300mg

実施例18

実施例11と同様にして、エキシホン(10g)、IC-5R(50g)およびエキスプロクブ(20g)より、1カプセル当り以下の組成を有するカプセル剤を得る。

エキシホン	50mg
IC-5R	250mg
エキスプロクブ	100mg
	400mg

剤を得る。

エキシホン	200mg
IC-5R	100mg
エキスプロクブ	37mg
アビセル	20mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
	360mg

(2)この錠剤に、常法によりフィルムコーティングを行い、フィルムコート錠を得た。フィルムコート層の組成は1錠当り以下に示す通りである。

IC-5R	5.4mg
ポリエチレングリコール6000	0.8mg
酸化チタン	1.7mg
黄色三二酸化鉄	0.1mg
	8.0mg

実施例21

エキシホン(750g)、IC-5R(375g)、エキスプロクブ(101.25g)、乳糖(678.75g)およびアビセル(678.75g)を混合し、この混合処

原料をクエン酸(18.75g)の水溶液を用いて
混合・造粒し、常法により乾燥・整粒して顆粒を
得る(2540g)。得られた顆粒をステアリン酸マ
グネシウム(33.08g)と混合した後、常法によ
り打錠する。得られた錠剤に常法によりフィルム
コート層を施して、一錠当たり以下の組成を有する
フィルムコート錠を得る。

表 2

エキシホン	40 mg
IC-5R	20 mg
エキスポロタブ	5.4mg
クエン酸	1 mg
乳糖	35.8mg
アビセル	36.2mg
ステアリン酸マグネシウム	1.8mg
	140 mg

シホン：IC-5R = 1 : 3)

対照製剤：エキシホン原料200mgを0号カプセル
に充填したもの

[II] 試験法

第11改正日本薬局方記載の溶出試験法(第2法)
を用いて経時的に溶出率を測定した。実験条件は
以下の通りであった。

溶出試験器：富山産業御製
試料量：エキシホンとして200mg
溶出液および液量：第1液(pH1.2)、900ml
パドルの回転数：100rpm
測定：uv波長 385nm

[III] 試験結果

各時間における溶出率は以下の通りであった。

試験製剤 \ 時間 (分)	30	60
製剤 A	77.0	89.0
製剤 B	33.0	48.0
対照製剤	11.4	12.4

フィルムコート層

IC-5R	3.8 mg
ポリエチレングリコール8000	0.5 mg
酸化チタン	0.56mg
黄色ベンガラ	0.14mg
カルナウバロウ	微量
	5 mg

「発明の効果」

本発明の製剤においては、エキシホンの溶解性
はその原料に比べて著しく改善されており、経
口投与に当たっても、十分なバイオアベイラビリ
ティーが得られるものである。

以下に、このことを明らかにするために、本発
明により得られた代表的な製剤について、溶出試
験結果ならびに大での吸収実験結果を述べる。

溶出試験1

[I] 試験に用いられた製剤

製剤 A：実施例1で得られた固体分散体(エキ
シホン：IC-5R = 1 : 0.5)

製剤 B：実施例4で得られた固体分散体(エキ

シホン：IC-5R = 1 : 3)
以上の試験結果から、固体分散体へと導くこ
とによる製造法により製造された本発明の製剤
は、いずれもその溶出パターンが原料に比べて著
しく改善されていることが明らかである。つま
り、エキシホンの有する難溶性という欠点が著し
く改善されたのである。

溶出試験2

[I] 試験に用いられた製剤

製剤 C：実施例7で得られたエキシホンのIC-
5R混合処理末(エキシホン：IC-5R =
1 : 0.5)

製剤 D：実施例9で得られたエキシホンのIC-
5R混合処理カプセル(エキシホン：IC-
5R = 1 : 0.05)

製剤 E：実施例10で得られたエキシホンのHPC
-L混合処理カプセル(エキシホン：
HPC-L = 1 : 0.05)

製剤 F：実施例12で得られたエキシホンのIC-
5R混合処理錠剤(エキシホン：IC-5R
= 1 : 0.15)

製剤 G : 実施例13で得られたエキシホンのIC-SR混合処理カプセル(エキシホン:IC-SR=1:0.25)

製剤 H : 実施例15で得られたエキシホンのIC-SR混合処理カプセル(エキシホン:IC-SR=1:0.5)

対照製剤: 溶出試験1において用いられた対照製剤

[E]試験法

溶出試験1において用いられた方法と同じ方法を用いた。

[II]試験結果

各時間における溶出率は以下の通りであった。

時間 (分)	30	60
試験製剤		
製剤 C	62.1	68.1
製剤 D	78.4	83.1
製剤 E	68.3	71.7
製剤 F	85.8	88.6
製剤 G	80.2	93.8
製剤 H	81.6	84.9
対照製剤	11.4	12.4

以上の試験結果により、混合による製造法により製造された本発明の製剤は、混合したのみのもの、種々の剤形に選いたもの、種々の混合比率のものいずれにおいてもその溶出パターンが原

に比べて著しく改善されており、エキシホンの難溶性という欠点が著しく改善されていることがわかる。

従来、難溶性薬物を水溶性高分子化合物と混合するのみでは、溶解性の向上はほとんど期待できないとされていたことと比較して、本発明の製剤のように混合するのみで著しく改善されることは、全く予想外のことであり得る。

溶出試験3

[I]試験製剤

製剤 I : 実施例8で得られた固体分散体を、1カプセル当りエキシホンを200mg含有するように0号カプセルに充填したもの(エキシホン:IC-SR=1:0.5)

製剤 J : 実施例19で得られたエキシホンのIC-SR混合処理カプセル剤(エキシホン:IC-SR=1:0.5)

製剤 K : 実施例21で得られたエキシホンのIC-SR混合処理フィルムコート錠剤(エキシホン:IC-SR=1:0.5)

対照製剤: 溶出試験1において用いられた対照製剤

[I]試験法

溶出試験1において用いられた方法と同じ方法を用いた。

[II]試験結果

各時間における溶出率は以下の通りであった。

時間 (分)	5	15	30	60	120
試験製剤					
製剤 I	22.9	64.0	77.5	83.6	87.5
製剤 J	33.1	60.5	70.8	72.9	81.7
製剤 K	13.4	61.8	74.6	79.1	79.1
対照製剤	10.4	10.6	11.4	12.4	18.0

溶出性の改善が、経口投与における吸収性の改善に結びつくことを明らかにするために、本発明の代表的な製剤を用いて、大での吸収実験を行ったので、以下にその結果を示す。

吸収実験 1**【I】試験薬剤**

溶出試験 3 において用いられた製剤 I、製剤 J および対照製剤を用いた。

【II】試験方法

実験前日より絶食した雄性ビーグル犬(体重9.0~11.5kg)8匹を用い、3ウェイクロスオーバー法(3way-cross over 法)にて吸収実験を行った。

投与量は犬1匹当たり、エキシホンとして200mg(各試験薬剤1カプセル)であり、経口投与した。投与後、経時的に前腕静脈より血液試料を採取し、直ちにHPLC法によりエキシホンを定量した。

【III】試験結果

経口投与後の各時間の血漿中濃度、最高血漿中濃度(C_{max})、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})および血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-8})を以下の表に示す。各数値は、「平均値±標準誤差」として示す。

試 験 製 剤	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T_{max} (hr)	AUC_{0-8} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)
製 剤 I	2.18 ± 0.55	0.60 ± 0.10	2.86 ± 0.20
製 剤 J	1.50 ± 0.38	0.60 ± 0.11	2.59 ± 0.41
対照製剤	0.30 ± 0.08	1.58 ± 0.58	0.69 ± 0.17

吸収実験 2**【I】試験薬剤**

溶出試験 3 において用いられた製剤 J および製剤 K を用いた。

製 剤 中 心 値	360分	240分	180分	120分	60分	30分	15分
	0.13 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.22 ± 0.07	0.39 ± 0.04	1.08 ± 0.18	2.12 ± 0.55	1.12 ± 0.56
	0.15 ± 0.07	0.18 ± 0.08	0.19 ± 0.06	0.54 ± 0.12	0.96 ± 0.13	1.28 ± 0.22	0.99 ± 0.45
	0.10 ± 0.10	0.07 ± 0.07	0.11 ± 0.07	0.20 ± 0.07	0.14 ± 0.06	0.15 ± 0.07	0.07 ± 0.05
試 験 製 剤	I	J	K	対 照	製 剤	製 剤	製 剤

【I】試験方法

実験前日より絶食した雄性ビーグル犬(体重9.0~11.5kg)8匹を用い、2ウェイクロスオーバー法(2way-cross over法)にて吸収実験を行った。

投与量は犬1匹当たり、エキシホンとして200mg(製剤 J 1カプセル; 製剤 K 5錠)であり、経口投与した。投与後、経時的に前腕静脈より血液試料を採取し、直ちにHPLC法によりエキシホンを定量した。

【II】試験結果

経口投与後の各時間の血漿中濃度、最高血漿中濃度(C_{max})、最高血漿中濃度到達時間(T_{max})および血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC_{0-8})を以下の表に示す。各数値は、「平均値±標準誤差」として示す。

血 漿 中 濃 度 (mg/ml)	480分	0.13 ±0.08	0.13 ±0.05
	360分	0.15 ±0.07	0.14 ±0.04
	240分	0.38 ±0.46	0.16 ±0.07
	180分	0.42 ±0.43	0.20 ±0.05
	120分	0.56 ±0.34	0.47 ±0.28
	60分	1.01 ±0.36	0.96 ±0.06
	30分	1.20 ±0.70	1.47 ±0.37
	15分	0.50 ±0.75	0.74 ±0.84
時間 試験 薬		J 製 剤	K 製 剤

試 験 製 剤	C _{max} (mg/ml)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₈ (mg·hr/ml)
製 剤 J	1.52 ±0.39	1.33 ±1.35	3.34 ±0.88
製 剤 K	1.65 ±0.34	0.50 ±0.15	2.78 ±0.42

以上の試験結果から、溶出試験3の結果から予測される通り、本発明の製剤は、固体分散体へと導くことによる製造法および混合による製造法のいずれによって得られたものも、エキシホン系に比べて、血中への吸収性は著しく高められていることが明らかである。

以上の各種の試験結果から、本発明のエキシホンと水溶性高分子化合物とを含有する製剤においては、エキシホンの有する水に難溶性であるという欠点、ならびにそのことに起因する経口投与時の血中への吸収性の低さのいずれもが、著しく改善されていることが明らかであり、本発明のエ

キシホンと水溶性高分子化合物とを含有する製剤は極めて有用なものであると言える。

特許出願人 藤沢薬品工業株式会社

代 理 人 青 木 高

